IgE et Atopie

Atopie : Personnes présentant une **prédisposition héréditaire** à produire des **IgE** contre les antigènes de l'**environnement** ou **allergènes**. *Touche 30% de la pop occidentale*.

Allergie : réaction **inapproprié** du SI entraînant un effet **délétère** pour l'organisme

Anaphylaxie : Forme **paroxystique** de l'allergie sous-tendue par des réactions d'hypersensibilité **immédiate** par les **IgE**

Les IgE

Taux sérique **très faible** car elles ont une **demi-vie courte (2j)** et sont **cytophiles** *(liées à des Rc membranaires de mastocytes et de PNB).* Leur demi-vie augmente, une fois liées au récepteur (FcεRI, FcεRII ou CD23 et galectine3).

Elles **n'activent pas le complément** et ne **traversent pas le placenta**.

Elles ont un rôle **antiparasitaire** (helminthes). Elles se fixent aux mastocytes quand elles reconnaissent un Ag parasitaire → Libération d'enzymes qui attirent les PNEo et améliore la clairance des parasites.

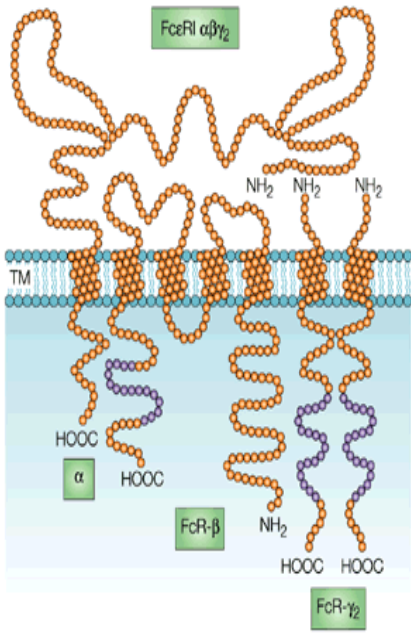
L'hypersensibilité immédiate (mécanisme à l'origine de l'atopie)

Hypersensibilité de **type I**. On distingue 3 phases :

1) La phase silencieuse de sensibilisation (en amont de la phase symptomatique) correspond à la reconnaissance des antigènes par les **LTh2** et les **LB**. Les LTh2 synthétisent **IL4** et IL10 pour induire le switch des Ig sécrétés par les LB (= commutation isotypique) qui produisent des **IgE**.
2) La phase symptomatique immédiate (après au moins un second contact avec l'antigène) se caractérise par :
   - Activation des basophiles / mastocytes par fixation des IgE préexistants sur les récepteurs
   - Libération de médiateurs préexistants
   - Synthèse de novo de médiateurs chimiotactiques et pro-inflammatoires
3) La phase symptomatique retardée (en aval) caractérisée par le recrutement de cellules inflammatoires (PNE, Lymphocytes)

Les Récepteurs aux IgE et conséquences de leur activation

a) FcεRI : Rc impliqués dans l'HS immédiate



Structure

Rc de **haute affinité** pour le fragment ε des IgE, présent à la surface des **mastocytes** et des **basophiles.** Il est constitué de 4 chaînes :

1) Chaîne α, essentiellement extracellulaire qui se **lie** aux fragments Fc des IgE

2) Chaîne β, traverse plusieurs fois la membrane. Sa partie cytoplasmique assure la **transmission du signal**

3) 2 chaînes γ, même rôle que la **chaîne β**

Rôle

La fixation de **2 IgE** identiques, avec une même spécificité, permet l'agrégation des su FcεRI qui active le PNB/mastocyte et déclenche une cascade moléculaire.

La cascade moléculaire commence par la phosphorylation de deux **tyrosines kinases,** SYK (chaîne γ) et LYN (chaîne chaînes β) à l'origine de l'activation de plusieurs voies :

- Synthèse de médiateurs néoformés : prostaglandines et leucotriènes (**voie des MAPK**)
- Synthèse de cytokines (IL3 et 5) : amplification de la réaction semi-retardée → Recrutement de cellules (PNEo) (**voie PI3K**)
- Dégranulation et libération des médiateurs préformés / néoformés (**voie PLCγ**)

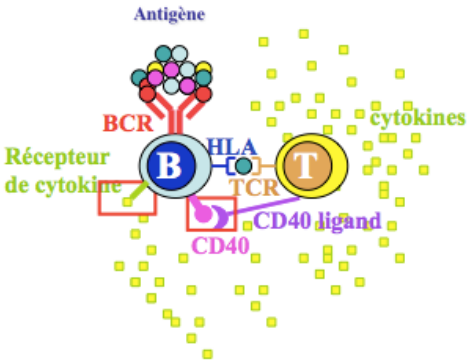
b) FcεRII ou CD23 : Rc impliqués dans l'inflammation

Rc de **faible affinité** pour les IgE, présent à la surface des LT, LB, cellules de Langerhans, macrophages, monocytes, plaquettes … Son rôle principal est de **réguler** la production d'IgE

Il existe sous deux formes :

- Forme membranaire : lie les IgE par le domaine Ce3. 2 rôles principaux :
  1) Présentation d'Ag (IgE lié à l'Ag et au récepteur)
  2) **Feed back négatif** sur la production d'IgE
- Forme soluble : exerce un **feed back positif** sur la synthèse d'IgE. Colligation entre CD21 et IgE **membranaire** par un CD23 soluble.

Polarisation Th2 et IgE



Le rôle d'**IL4**

Le nouveau-né est d'abord dans un climat Th2. Suite à l'exposition d'antigènes extérieurs, on active la **réponse Th1** qui inhibe Th2 et entraîne un feed back positif pour les cytokines Th1. Il y a un **rééquilibre Th1/Th2**.

Chez le sujet atopique ce rééquilibre n'a pas lieu = **déviation Th2**.

La **commutation isotypique vers l'IgE**, au niveau des organes lymphoïdes secondaires et des tissus muqueux, nécessite :

- L'activation de la recombinaison **CD40L** (LT) au **CD40** (LB)
- L'environnement cytokinique : **IL13** et **IL4**

IL4 fait un feed back positif sur sa propre synthèse et inhibe Th1

Chez les **sujets atopiques** on retrouve :

Des cellules productrices de IL4 (LTh2, PNB, mastocyte et DC) → augmentation de la sécrétion d'IgE par les LB → IgE favorise l'activation LTh0 en LTh2 → **cercle vicieux.**

Les autres cytokines

- **TSLP**, cytokines fabriquée par les cellules épithéliales et les fibrosblastes. Elle joue un rôle dans l'induction de la tolérance aux Ag environnementaux et **favorise une réponse Th2**. En trop grande quantité chez les sujets atopiques.
- **IFNγ (Th1)**, **Il10 et TGFβ (Treg) inhibent** la synthèse d'IL4 → LTh1 et LTreg en défaut chez l'atopique

La conséquence de la déviation/polarisation Th2

Chez l'**atopique** la réponse immunitaire Th2 est **quantitativement exagérée**. Sécrétion exagérée IL4, IL5 (recrutement des PNEo), IL13 et d'IgE (+cytokines inflammatoires).

Les déterminants de la polarisation de la RI

1) Le **terrain génétique** (ATCD familiaux) : polymorphisme de certains gènes d'intérêt avec association de certains variants à la production excessive d'IgE
2) **facteurs hormonaux** (disparition possible d'un terrain atopique à la puberté ???)
3) **Co-facteurs** (pollution, toxines, tabac …) joueraient un rôle favorisant l'atopie
4) **La théorie hygiéniste** : dans les pays en développement les enfant sollicitent plus leur réponse immunitaire innée et génèrent un réseau Treg plus important que dans les pays développés.

Traitements

1) les Ac monoclonaux anti IgE

Inhibition de la liaison des IgE avec le FcεRI. Traitement coûteux et l'effet s'arrête dès l'arrêt du traitement.

2) Les Ac monoclonaux anti CD23

Ac qui entre en **compétition** avec les **IgE** pour se fixer sur **CD23 membranaires**. Ainsi on stoppe la présentation d'Ag et on inhibe la production IgE.

